

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年10月4日 (04.10.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/73100 A1

(51) 国際特許分類7: C12P 13/00 // (C12P 13/00, C12R 1:01) (C12P 13/00, C12R 1:22) (C12P 13/00, C12R 1:32) (C12P 13/00, C12R 1:40) (C12P 13/00, C12R 1:43) (C12P 13/00, C12R 1:64) (C12P 13/00, C12R 1:645) (C12P 13/00, C12R 1:65) (C12P 13/00, C12R 1:66) (C12P 13/00, C12R 1:77) (C12P 13/00, C12R 1:785) (C12P 13/00, C12R 1:80)

Toyama (JP). 清水 昌 (SHIMIZU, Sakayu) [JP/JP]; 〒616-8212 京都府京都市右京区常盤山下町6-9 Kyoto (JP). 片岡道彦 (KATAOKA, Michihiko) [JP/JP]; 〒606-0082 京都府京都市左京区上高野畠ヶ田町26-203 Kyoto (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/01628

(74) 代理人: 長谷川芳樹, 外 (HASEGAWA, Yoshiki et al.); 〒104-0061 東京都中央区銀座二丁目6番12号 大倉本館 創英國際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2001年3月2日 (02.03.2001)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) 優先権データ:
特願2000-89182 2000年3月28日 (28.03.2000) JP

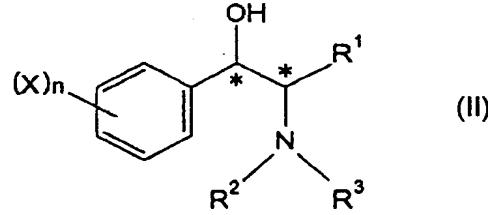
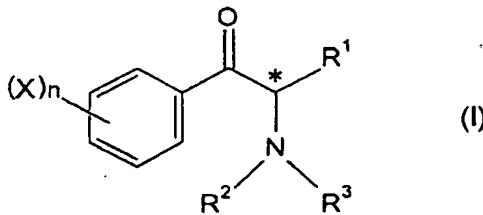
添付公開書類:
— 國際調査報告書

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 富士薬品工業株式会社 (FUJI CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒933-8511 富山県高岡市長慶寺530番地 Toyama (JP).

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR THE PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE β -AMINO ALCOHOLS(54) 発明の名称: 光学活性 β -アミノアルコールの製造方法

WO 01/73100 A1



(57) Abstract: A process for the production of optically active β -amino alcohols of the general formula (II) which comprises treating an enantiomeric mixture of an α -aminoketone of the general formula (I) or a salt thereof with at least one microorganism selected from the group consisting of those belonging to the genus *Morganella* and so on to form a β -amino alcohol having a desired optical activity in a high yield with high selectivity.

[統葉有]

明細書

光学活性 β -アミノアルコールの製造方法

技術分野

本発明は、光学活性 β -アミノアルコールの製造方法に関し、より詳細には医
5 薬またはその中間体として有用な光学活性 β -アミノアルコールの製造方法に関する。

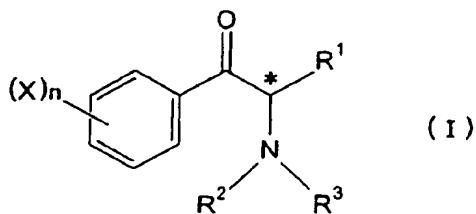
背景技術

エフェドリンは古くから発汗、解熱、鎮咳などの目的に用いられてきたが、中
でも d-プソイドエフェドリンは抗炎症作用を有することが知られている。また、
10 1-エフェドリンには血管収縮作用、血圧上昇作用または発汗などの薬理作用が
知られており、交感神経興奮剤として医療に使用される。また、1-エフェドリン
は気管支喘息治療にも使用される。すなわち、光学活性なエフェドリンを含む
光学活性 β -アミノアルコールを製造する方法は、医薬またはその中間体を製造
する過程において有用であり、効率的な製造方法が望まれている。

15 従来、所望の光学活性を有する β -アミノアルコールの製造方法としては、ラ
セミ体の β -アミノアルコールを得た後、光学分割あるいは不斉合成等によって
特定の光学活性体を製造する方法が用いられていた。

しかし、ラセミ体の β -アミノアルコールは、その分子内に2個の不斉炭素を
有するため、特定の光学活性体を得るために煩雑な工程を経なければならなか
20 った。例えば、Ger. (East) 13683, Aug. 27, 1957 によれば、 β -アミノアルコ
ールの一種である光学活性エフェドリンの場合、ベンズアルデヒドから酵母を利
用した発酵によって得られた光学活性フェニルアセチルカルビノールにメチルア
ミンを還元縮合することにより、エリスロー 1-2-メチルアミノ-1-フェニ
ル-1-プロパノール、すなわち、1-エフェドリンを製造することができた。

25 また、プソイドエフェドリンを得るためには、前記 Ger. (East) 13683, Aug. 27,
1957 に記載の方法等で製造した 1-エフェドリンから無水酢酸によってオキサ



(式中、Xは同一または異なっていてもよく、ハロゲン原子、低級アルキル基、保護基で保護されていてもよいヒドロキシル基、ニトロ基およびスルホニル基からなる群より選ばれる少なくとも一種を示し、nは0～3の整数を示し、R¹は低級アルキル基を示し、R²、R³は同一または異なっていてもよく、水素原子および低級アルキル基からなる群より選ばれる少なくとも一種を示し、*は不斉炭素を示す)

で表される α -アミノケトン化合物またはその塩のエナンチオマー混合物に対して、

モルガネラ(Morganella)属、ミクロバクテリウム(Microbacterium)属、スピングバクテリウム(Sphingobacterium)属、ノカルディオイデス(Nocardoides)属、ムコー(Mucor)属、アブシジア(Absidia)属、アスペルジラス(Aspergillus)属、ペニシリウム(Penicillium)属、グリフォーラ(Grifola)属、ユーロチウム(Eurotium)属、ガノデルマ(Ganoderma)属、ハイポクレア(Hypocreale)属、ヘリコスチルム(Helicostylum)属、バーチシリウム(Verticillium)属、フサリウム(Fusarium)属、トリチラチウム(Tritirachium)属、モルチエレラ(Mortierella)属、アルミラリエラ(Armillariella)属、シリンドロカルボン(Cylindrocarpon)属、クレブシェラ(Klebsiella)属、アウレオバクテリウム(Aureobacterium)属、キサントモナス(Xanthomonas)属、シュードモナス(Pseudomonas)属、マイコバクテリウム(Mycobacterium)属、スプロボロマイセス(Sporobolomyces)属、スオリディオボルス(Sporidiobolus)属、アミコラトプシス(Amycolatopsis)属、コプリヌス

ルマ ルシダム(*Ganoderma lucidum*)、ハイポクレア ゼラチノーザ(*Hypocrea gelatinosa*)、ヘリコスチルム ニグリカンズ(*Helicostylum nigricans*)、バーチシリウム ファンジコーラ バー.ファンジコーラ(*Verticillium fungicola* var. *fungicola*)、フサリウム ロゼウム(*Fusarium roseum*)、トリチラチウム オリーゼ(*Tritirachium oryzae*)、モルチエレラ イサベリナ(*Mortierella isabellina*)、アルミラリエラ メレア(*Armillariella mellea*)、シリンドロカルポン スクレロチゲナム(*Cylindrocarpon sclerotigenum*)、クレブシエラ ニューモニエ(*Klebsiella pneumoniae*)、アウレオバクテリウム エステラロマチカム(*Aureobacterium esteraromaticum*)、キサントモナス(*Xanthomonas* sp.)、シュードモナス プチダ(*Pseudomonas putida*)、マイコバクテリウム スメグマチス(*Mycobacterium smegmatis*)、マイコバクテリウム ジエンホフェリ(*Mycobacterium diernhoferi*)、マイコバクテリウム バカエ(*Mycobacterium vaccae*)、マイコバクテリウム フレイ(*Mycobacterium phlei*)、マイコバクテリウム フォルツィタム(*Mycobacterium fortuitum*)、マイコバクテリウム クロロフェノリカム(*Mycobacterium chlorophenolicum*)、スプロボロマイセス サルモニカラー(*Sporobolomyces salmonicolor*)、スプロボロマイセス コラリフォルミス(*Sporobolomyces coralliformis*)、スボリディオボルス ジョンソニイ(*Sporidiobolus johnsonii*)、アミコラトプシス アルバ(*Amycolatopsis alba*)、アミコラトプシス アズレア(*Amycolatopsis azurea*)、アミコラトプシス コロラデンシス(*Amycolatopsis coloradensis*)、アミコラトプシス オリエンタリスルリダ(*Amycolatopsis orientalis lurida*)、アミコラトプシス オリエンタリスオリエンタリス(*Amycolatopsis orientalis orientalis*)、コプリヌス リゾフォラス(*Coprinus rhizophorus*)、セラチア マルセセンス(*Serratia marcescens*)、ロドコッカス エリスロボリス(*Rhodococcus erythropolis*)、ロドコッカス ロドクロス(*Rhodococcus rhodochrous*)、ロドトルラ オウランチアカ(*Rhodotorula aurantiaca*)に属する微生物群から選ばれる少なくとも一つの微生物であること

ーサ(*Grifola frondosa*)、ユーロチウム レベンズ(*Eurotium repens*)、ガノデルマ ルシダム(*Ganoderma lucidum*)、ハイポクレア ゼラチノーザ(*Hypocreagelatinosa*)、ヘリコスチルム ニグリカンズ(*Helicostylum nigricans*)、バーチシリウム ファンジコーラ バー.ファンジコーラ(*Verticillium fungicola* var. 5 *fungicola*)、フサリウム ロゼウム(*Fusarium roseum*)、トリチラチウム オリーゼ(*Tritirachium oryzae*)、モルチエレラ イサベリナ(*Mortierella isabellina*)、アルミラリエラ メレア(*Armillariella mellea*)、シリンドロカルポン スクレロチゲナム(*Cylindrocarpon sclerotigenum*)、クレブシェラ ニューモニエ(*Klebsiella pneumoniae*)、アウレオバクテリウム エステラロマチカム(10 *Aureobacterium esteraromaticum*)、キサントモナス(*Xanthomonas sp.*)、シードモナス プチダ(*Pseudomonas putida*)、マイコバクテリウム スメグマチス(*Mycobacterium smegmatis*)、マイコバクテリウム ジエンホフェリ(*Mycobacterium diernhoferi*)、マイコバクテリウム バカエ(*Mycobacterium vaccae*)、マイコバクテリウム フレイ(*Mycobacterium phlei*)、マイコバクテリウム フォルツィタム(*Mycobacterium fortuitum*)、マイコバクテリウム クロロフェノリカム(*Mycobacterium chlorophenolicum*)、スプロボロマイセス サルモニカラー(*Sporobolomyces salmonicolor*)、スプロボロマイセス コラリフォルミス(*Sporobolomyces coralliformis*)、スボリディオボルス ジョンソニイ(15 *Sporidiobolus johnsonii*)、ロドコッカス エリスロボリス(*Rhodococcus erythropolis*)、ロドコッカス ロドクロス(*Rhodococcus rhodochrous*)に属する微生物群から選ばれた微生物であることがより好ましい。このような微生物を用いることによって、前記一般式(II)で表される光学活性 β -アミノアルコールとして(1S, 2S)-アミノアルコールが高収率かつ高選択的に簡易な工程で得られる傾向にある。

20 さらに、本発明においては、前記微生物がアミコラトプシス(*Amycolatopsis*)属、コプリヌス(*Coprinus*)属、セラチア(*Serratia*)属、ロドコッカス(*Rhodococcus*)

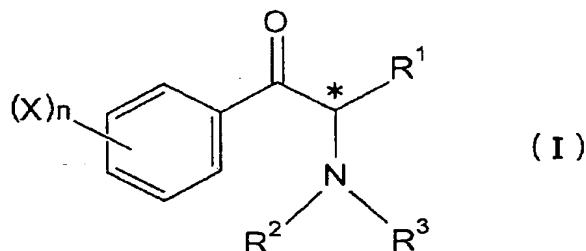
を含む)を示す図である。

図1Aは、本発明によって得られた(1S, 2S)配置のβ-アミノアルコールを示す。図1Bは、本発明によって得られた(1S, 2S)- (+) -ブソイドエフェドリンを示す。図1Cは、本発明によって得られた(1R, 2R)配置のβ-アミノアルコールを示すである。図1Dは、本発明によって得られた(1R, 2R)- (-) -ブソイドエフェドリンを示す。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の好適な実施の形態について詳細に説明する。

本発明の光学活性β-アミノアルコールの製造方法は、一般式(I)



(式中、Xは同一または異なっていてもよく、ハロゲン原子、低級アルキル基、保護基で保護されていてもよいヒドロキシル基、ニトロ基およびスルホニル基からなる群より選ばれる少なくとも一種を示し、nは0～3の整数を示し、R¹は低級アルキル基を示し、R²、R³は同一または異なっていてもよく、水素原子および低級アルキル基からなる群より選ばれる少なくとも一種を示し、*は不斉炭素を示す)

で表されるα-アミノケトン化合物またはその塩のエナンチオマー混合物に対して、

モルガネラ(Morganella)属、ミクロバクテリウム(Microbacterium)属、スピンゴバクテリウム(Sphingobacterium)属、ノカルディオイデス(Nocardiooides)属、ムコー(Mucor)属、アブシジア(Absidia)属、アスペルジラス(Aspergillus)属、ペニシリウム(Penicillium)属、グリフォーラ(Grifola)属、ユーロチウム(Eurotium)

3の整数を示し、R¹は低級アルキル基を示し、R²、R³は同一または異なっていてもよく、水素原子および低級アルキル基からなる群より選ばれる少なくとも一種を示し、*は不齊炭素を示す構造を有するものである。

5 以下、前記 α -アミノケトンに含まれる置換基Xについて説明する。前記ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子などが挙げられる。

10 また、低級アルキル基としては炭素数1～6のアルキル基が好ましく、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ベンチル基、イソベンチル基およびヘキシル基などが挙げられる。これらは、直鎖状または分枝状のいずれの構造を取っていてもよい。また、置換基として、フッ素原子や塩素原子などのハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルキル基、アミノ基またはアルコキシ基などを有していてもよい。

15 保護基で保護されていてもよいヒドロキシル基の保護基としては、水で処理して除去可能なものの、酸または弱塩基で除去可能なものの、水素添加にて除去可能なものの、ルイス酸触媒およびチオ尿素などで除去可能なものなどが挙げられ、前記保護基には、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいシリル基、アルコキシアルキル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基およびトリチル基などが含まれる。

20 なお、前記アシル基には、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、ビバロイル基、ベンゾイル基およびp-ニトロベンゾイル基などが含まれる。また、置換基として、ヒドロキシル基、アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基およびハロゲン原子などを有していてもよい。前記シリル基には、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基およびトリアリールシリル基などが含まれる。また、置換基として、アルキル基、アリール基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、ニトロ基およびハロゲン原子などの置換基を有していてもよい。前記アルコキシ

また、本発明にかかる微生物は、前記一般式(I)で示される α -アミノケトン化合物またはその塩のエナンチオマー混合物に作用する微生物であり、このような微生物には、モルガネラ(*Morganella*)属、ミクロバクテリウム(*Microbacterium*)属、スヒンゴバクテリウム(*Sphingobacterium*)属、ノカルディオイデス(*Nocardioides*)属、ムコー(*Mucor*)属、アブシジア(*Absidia*)属、アスペルジラス(*Aspergillus*)属、ペニシリウム(*Penicillium*)属、グリフォーラ(*Grifola*)属、ユーロチウム(*Eurotium*)属、ガノデルマ(*Ganoderma*)属、ハイポクレア(*Hypocreaf*)属、ヘリコスチルム(*Helicostylum*)属、バーチシリウム(*Verticillium*)属、フサリウム(*Fusarium*)属、トリチラチウム(*Tritirachium*)属、モルチエレラ(*Mortierella*)属、アルミラリエラ(*Armillariella*)属、シリンドロカルボン(*Cylindrocarpon*)属、クレブシエラ(*Klebsiella*)属、アウレオバクテリウム(*Aureobacterium*)属、キサントモナス(*Xanthomonas*)属、シュードモナス(*Pseudomonas*)属、マイコバクテリウム(*Mycobacterium*)属、スプロボロマイセス(*Sporobolomyces*)属、スボリディオボルス(*Sporidiobolus*)属、アミコラトブシス(*Amycolatopsis*)属、コブリヌス(*Coprinus*)属、セラチア(*Serratia*)属、ロドコッカス(*Rhodococcus*)属、ロドトルラ(*Rhodotorula*)属に属する微生物群から選択された微生物があり、具体的には、モルガネラ モルガニイ(*Morganella morganii*) IFO 3848、ミクロバクテリウム アルボレッセンス(*Microbacterium arborescens*) IFO 3750、スヒンゴバクテリウム マルチボラム(*Sphingobacterium multivorum*) IFO 14983、ノカルディオイデス シンプレックス(*Nocardioides simplex*) IFO 12069、ムコー アンビグアス(*Mucor ambiguus*) IFO 6742、ムコー ジャバニカス(*Mucor javanicus*) IFO 4570、ムコー フラジリス(*Mucor fragilis*) IFO 6449、アブシジア リヒテイミ(*Absidia lichtheimi*) IFO 4009、アスペルジラス アワモリ(*Aspergillus awamori*) IFO 4033、アスペルジラス ニガー(*Aspergillus niger*) IFO 4416、アスペルジラス オリーゼ

ロフェノリカム(*Mycobacterium chlorophenolicum*) IFO 15527、スポロボロマイセス サルモニカラー(*Sporobolomyces salmonicolor*) IFO 1038、スポロボロマイセス コラリフォルミス(*Sporobolomyces coralliformis*) IFO 1032、スポリディオポルス ジョンソニイ(*Sporidiobolus johnsonii*) IFO 6903、アミコラトプシス アルバ(*Amycolatopsis alba*) IFO 15602、アミコラトプシス アズレア(*Amycolatopsis azurea*) IFO 14573、アミコラトプシス コロラデンシス(*Amycolatopsis coloradensis*) IFO 15804、アミコラトプシス オリエンタリス ルリダ(*Amycolatopsis orientalis lurida*) IFO 14500、アミコラトプシス オリエンタリス オリエンタリス(*Amycolatopsis orientalis orientalis*) IFO 12360、同 IFO 12362、同 IFO 12806、コプリヌス リゾフォラス (*Coprinus rhizophorus*) IFO 30197、セラチア マルセセンス(*Serratia marcescens*) IFO 3736、ロドコッカス エリスロボリス(*Rhodococcus erythropolis*) IFO 12540、ロドコッカス エリスロボリス(*Rhodococcus erythropolis*) MAK-34、ロドコッカス ロドクロス(*Rhodococcus rhodochrous*) IFO 15564、ロドコッカス ロドクロス(*Rhodococcus rhodochrous*) IFO 12126、ロドトルラ オランチアカ (*Rhodotorula aurantiaca*) IFO 0951などが好ましいものとして挙げられる。

このような本発明にかかる微生物によれば、対応する一般式 (II) で示される光学活性 β -アミノアルコール化合物であって、所望の光学活性を有する前記化合物を生成せしめることができる。

また、前記一般式 (II) における X、n、R¹、R²、R³ 及び * は前記一般式 (I) と同様である。さらに所望の光学活性を有する β -アミノアルコールとしては (1 S, 2 S) アミノアルコール、(1 S, 2 R) アミノアルコール、(1 R, 2 S) アミノアルコール、(1 R, 2 R) アミノアルコールが挙げられる。

また、本発明においては、前記微生物が、モルガネラ(*Morganella*)属、ミクロ

gelatinosa)、ヘリコスチルム ニグリカンズ(*Helicostylum nigricans*)、バーチシリウム ファンジコーラ バー.ファンジコーラ(*Verticillium fungicola* var. *fungicola*)、フサリウム ロゼウム(*Fusarium roseum*)、トリチラチウム オリーゼ(*Tritirachium oryzae*)、モルチエレラ イサベリナ(*Mortierella isabellina*)、アルミラリエラ メレア(*Armillariella mellea*)、シリンドロカルポン スクレロチゲナム(*Cylindrocarpon sclerotigenum*)、クレブシェラ ニューモニエドモナス プチダ(*Pseudomonas putida*)、マイコバクテリウム スメグマチス(*Mycobacterium smegmatis*)、マイコバクテリウム ジエンホフェリ(*Mycobacterium diernhoferi*)、マイコバクテリウム バカエ(*Mycobacterium vaccae*)、マイコバクテリウム フレイ(*Mycobacterium phlei*)、マイコバクテリウム フォルツィタム(*Mycobacterium fortuitum*)、マイコバクテリウム クロロフェノリカム(*Mycobacterium chlorophenolicum*)、スポロボロマイセス サルモニカラー(*Sporobolomyces salmonicolor*)、スポロボロマイセス コラリフォルミス(*Sporobolomyces coralliformis*)、スボリディオボルス ジョンソニイス(*Sporidiobolus johnsonii*)、ロドコッカス エリスロポリス(*Rhodococcus erythropolis*)、ロドコッカス ロドクロス(*Rhodococcus rhodochrous*)に属する微生物群から選ばれた微生物であることがより好ましい。このような微生物を用いることによって、前記一般式(II)で表される光学活性 β -アミノアルコールとして(1S, 2S)-アミノアルコールが高収率かつ高選択的に簡易な工程で得られる傾向にある。

さらに、本発明においては、前記微生物がアミコラトブシス(*Amycolatopsis*)属、コプリヌス(*Coprinus*)属、セラチア(*Serratia*)属、ロドコッカス(*Rhodococcus*)属、ロドトルラ(*Rhodotorula*)属に属する微生物群から選ばれる少なくとも一つの微生物であることが好ましく、より具体的には、アミコラトブシス アルバ

2-メチルアミノ-1-ブタノールなどを得ることができ、前記(1R, 2R)アミノアルコール生成菌を作用させることにより、例えば1-スレオ-2-メチルアミノ-1-フェニルプロパノール(1-プソイドエフェドリン)、1-スレオ-2-ジメチルアミノ-1-フェニルプロパノール(1-メチルプソイドエフェドリン)、
5 (1R, 2R)- α -(1-アミノエチル)-ベンジルアルコール(1-ノルプソイドエフェドリン)、(1R, 2R)-1-(p-ヒドロキシフェニル)-2-メチルアミノ-1-プロパノール、(1R, 2R)- α -(1-アミノエチル)-2, 5-ジメトキシベンジルアルコール、(1R, 2R)-1-(m-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール、(1R, 2R)-1-(p-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール、(1R, 2R)-1-フェニル-2-エチルアミノ-1-プロパノール、(1R, 2R)-1-フェニル-2-アミノ-1-ブタノール、(1R, 2R)-1-フェニル-2-メチルアミノ-1-ブタノールなどを得ることができる。

なお、得られた(1S, 2S)-1-(m-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノールを反転させることにより、(1R, 2S)-1-(m-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール(メタラミノール)とすることができる。

本発明にかかる前記微生物としては、IFO番号が付された微生物は、(財)発酵研究所(IFO)が発行した「List of Cultures、第10版(1996)」に記載されており、IFOから入手することができる。また、IAM番号が付された微生物は、東京大学分子細胞生物学研究所、細胞・機能高分子総合センターが発行した「Catalogue of Strains, 1993」に記載されており、該保存施設から入手することができる。また、ロドコッカス エリスロポリス (*Rhodococcus erythropolis*) MAK-34 は、自然界から分離した新規な微生物であり、FERM BP-7451 として、経済産業省産業技術総合研究所生命工学工業技術研究所(日本国茨城県つくば市東1丁目1番3号(郵便番号 305-8566))に寄託した(原寄託日: 平成13年2月15日)。

(式中、R⁴は低級アルキル基を示し、R⁵、R⁶は同一または異なっていてもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、またはアシル基を示し、YはC=O、またはCH-OHを示す)

5 で表される活性誘導剤が挙げられる。低級アルキル基およびアシル基としては、それぞれ先に定義されたものが挙げられる。好ましい活性誘導剤としては具体的に、1-アミノ-2-プロパノール、1-アミノ-2-ヒドロキシブタン、1-アセチルアミノ-2-プロパノール、1-メチルアミノ-2-プロパノール、1-アミノ-2-オキソプロパン、2-アミノ-3-ヒドロキシブタンなどが挙げられる。これら化合物において、不斉炭素が存在する場合、光学活性体、ラセミ体のいずれであってもよく、適宜選択できる。これら活性誘導剤を培地中に添加することにより、微生物の活性が誘導され、その後の光学活性なβアミノアルコールの生成は、無添加時に比べ効率よく進行する。活性誘導剤は各々単独で用いてもよく、または複数の誘導剤の混合物で用いてもよい。このような活性誘導剤の添加量は、培地に対し0.01~10重量%が望ましい。

10 15 微生物の培養は、生育に適した条件下で行うことができる。具体的には培地のpH 3~10、好ましくは4~9、温度0~50°C、好ましくは20~40°Cで行うことができる。微生物の培養は、好気的または嫌気的条件下で行うことができる。培養時間は10~150時間が好ましいが、それぞれの微生物により適宜決められるべきである。

20 25 本発明にかかるβ-アミノアルコールの製造における反応方法としては、前記一般式(I)に示されるα-アミノケトン化合物またはその塩のエナンチオマー混合物に前記微生物が作用して、対応する一般式(II)で示される光学活性β-アミノアルコール化合物を生成する方法であれば特に限定されず、原料であるα-アミノケトンの水溶液に、緩衝液または水などで洗浄した菌体を混合することで反応を開始する。

また、反応条件は一般式(II)で示される光学活性β-アミノアルコール化合

と、未反応の α -アミノケトン異性体のラセミ化が促進され、微生物の基質となる鏡像異性体への変換をより効率的に進行させることができる。これにより、原料から50%以上の高収率で目的のアミノアルコールが得られる傾向にある。

未反応の α -アミノケトンのラセミ化を促進する塩としては、酢酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、リン酸塩、炭酸塩、バラニトロフェノール塩、亜硫酸塩およびホウ酸塩などの弱酸の塩であればよいが、好ましくはリン酸塩（例えば、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素アンモニウム）、炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸アンモニウム）、クエン酸塩（例えば、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸アンモニウム）などが使用される。また、これらの混合物も使用でき、pH 6.0～8.0の緩衝液として、最終濃度が0.01～1Mとなるよう添加することが望ましい。例えば、リン酸塩の場合、リン酸二水素ナトリウム及びリン酸一水素ナトリウムを、9対1から5対95の割合で混合するとよい。

反応によって生成した光学活性 α -アミノアルコールは、慣用の分離精製手段によって精製できる。例えば、反応液から直接または菌体を分離した後、膜分離、有機溶媒（例えばトルエン、クロロホルムなど）による抽出、カラムクロマトグラフィー、減圧濃縮、蒸留、晶析、再結晶などの通常の精製方法に供することにより、光学活性 β -アミノアルコールを得ることができる。

生成した光学活性 β -アミノアルコールの光学純度は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によって測定することができる。

（実施例）

以下、実施例により本発明を具体的に説明する。ただし、本発明はこれらの実施例によりその技術範囲が限定されるものではない。

25 (製造例1) d 1-2-メチルアミノ-1-フェニル-1-プロパンの製造
1-フェニル-1-プロパン 134 g、炭酸ナトリウム 42 g、水 200 m

イドエフェドリンのみが選択的に得られた。

表 1

表 1

| 実施例 | 微生物 属 | IFO | 光学純度 (%) | | | | 生成量 (mg/ mL) |
|--------|---------------------------------------|--------------|----------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| | | | d-エ フェ ド リン | l-エ フェ ド リン | d-ブ ソイ ド エフ エ ドリン | l-ブ ソイ ド エフ エ ドリン | |
| 実施例 1 | <i>Microbacterium arborescens</i> | 3750 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0.16 |
| 実施例 2 | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 3919 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0.3 |
| 実施例 3 | <i>Aureobacterium esteraromaticum</i> | 3761 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0.14 |
| 実施例 4 | <i>Xanthomonas</i> sp. | 3084 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0.049 |
| 実施例 5 | <i>Pseudomonas putida</i> | 14796 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0.1 |
| 実施例 6 | <i>Mycobacterium smegmatis</i> | 1AM 12065 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0.24 |
| 実施例 7 | <i>Mycobacterium diernhoferi</i> | 14797 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0.25 |
| 実施例 8 | <i>Mycobacterium vaccae</i> | 14118 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0.28 |
| 実施例 9 | <i>Mortierella isabellina</i> | 8308 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0.15 |
| 実施例 10 | <i>Cylindrocarpon sclerotigenum</i> | 31855 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0.09 |
| 実施例 11 | <i>Sporidiobolus johnsonii</i> | 6903 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0.07 |
| 実施例 12 | <i>Rhodococcus erythropolis</i> | MAK- 34 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0.3 |

(実施例 13～37) d-(1S, 2S)-ブソイドエフェドリンの生成

5 ミクロバクテリウム アルボレッセンス(*Microbacterium arborescens*) IFO 3750 に代えて表 2 に示す微生物を使用した以外は、実施例 1 と同様にして光学活性なブソイドエフェドリンを得た。d-ブソイドエフェドリンの生成量と光学純度を表 2 に示す。

(実施例 38) d-(1S, 2S)-ブソイドエフェドリンの生成

5 グルコース 1%、ペプトン 0.5%、酵母エキス 0.3% を含む培地にモルガ
ネラ モルガニイ (*Morganella morganii*) IFO 3848 を植菌し、30°C で 4
8 時間、好気的に振盪培養した。この培養液 5 ml を遠心分離して菌体を得た後
に風乾し、得られた乾燥菌体を 0.05M トリス塩酸緩衝液 (pH 7.5) 1 ml
10 に懸濁した。前記乾燥菌体懸濁液にグルコース 50 mg、グルコースデヒドログ
ナーゼ 0.2 mg、NADP 0.6 mg、NAD 0.6 mg、d1-2-メチル
アミノ-1-フェニル-1-プロパノン塩酸塩 10 mg を加え、28°C、300
rpm で往復振盪した。48 時間反応を行った後、反応液を上記実施例 1 と同様
に HPLC によりブソイドエフェドリンの生成量および光学純度を測定した。そ
の結果、表 3 に示すように、d-ブソイドエフェドリンのみが選択的に得られた。

表 3

| 実施例 | 微生物 属 | IFO | 光学純度 (%) | | | | 生成量 (mg/ ml) |
|--------|----------------------------|------|------------------|------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| | | | d-エ フェド リン | 1-エ フェド リン | d-ブ ソイド エフェ ドリン | 1-ブ ソイド エフェ ドリン | |
| 実施例 38 | <i>Morganella morganii</i> | 3848 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0.79 |

(実施例 39) d-(1S, 2S)-ブソイドエフェドリン塩酸塩の生成

15 グルコース 1%、ペプトン 0.5%、酵母エキス 0.3% を含む培地にマイコ
バクテリウム スメグマチス (*Mycobacterium smegmatis*) IAM-12065 を
植菌し、30°C で 48 時間、好気的に振盪培養した。前記培養液 1 リットルを遠
心分離して得た菌体を水 50 ml に懸濁し、d1-2-メチルアミノ-1-フェ
ニル-1-プロパノン塩酸塩 0.5 g を加えた後、30°C、150 rpm で往復
20 振盪した。振盪開始 100 時間後、前記反応液中に 7.0 g/l の d-ブソイド

え、30°C、150 rpmで48時間往復振盪して反応を行った。前記反応液をHPLC(住化分析センター製カラムスミキラルAGP、径4mm、長さ150mm、0.03Mリン酸ナトリウム緩衝液、pH7.0、流速0.5ml/分、検出光波長UV 220nm)で分析したところ、1-ブソイドエフェドリンが選択的に得られた。その結果を表4に示す。

5 (実施例42~46) 1-(1R, 2R)-ブソイドエフェドリンの生成

アミコラトブシス アルバ(Amycolatopsis alba)IFO 15602に代えて表4に示す微生物を使用した以外は、実施例41と同様にして光学活性なブソイドエフェドリンを得た。その結果、表4に示すように、1-ブソイドエフェドリンのみが選択的に得られた。

10

表4

| 実施例 | 微生物 | | 光学純度(%) | | | | 生成量 (mg/ ml) |
|-------|--|-------|------------------|------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| | 属 | IFO | d-エ フェド リン | 1-エ フェド リン | d-ブ ソイド エフェ ドリン | 1-ブ ソイド エフェ ドリン | |
| 実施例41 | <i>Amycolatopsis alba</i> | 15602 | 0 | 0 | 0 | 100 | 0.33 |
| 実施例42 | <i>Amycolatopsis azurea</i> | 14573 | 0 | 0 | 0 | 100 | 0.064 |
| 実施例43 | <i>Amycolatopsis coloradensis</i> | 15804 | 0 | 0 | 0 | 100 | 0.5 |
| 実施例44 | <i>Amycolatopsis orientalis lurida</i> | 14500 | 0 | 0 | 0 | 100 | 0.18 |
| 実施例45 | <i>Amycolatopsis orientalis orientalis</i> | 12360 | 0 | 0 | 0 | 100 | 0.5 |
| 実施例46 | <i>Serratia marcescens</i> | 3736 | 0 | 0 | 0 | 100 | 0.47 |

(実施例47、48) 1-(1R, 2R)-ブソイドエフェドリンの生成

アミコラトブシス アルバ(Amycolatopsis alba)IFO 15602に代えて

た。その結果、表6に示すように、1-ブソイドエフェドリンのみが選択的に得られた。

表6

| 実施例 | 微生物 | IFO | 光学純度 (%) | | | | 生成量 (mg/ ml) |
|---------|-----------------------------|-------|------------------|------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| | | | d-エ フェド リン | l-エ フェド リン | d-ブ ソイド エフェ ドリン | l-ブ ソイド エフェ ドリン | |
| 実施例 4 9 | <i>Coprinus rhizophorus</i> | 30197 | 0 | 0 | 0 | 100 | 1.09 |

5 (実施例 5 0) (1S, 2S)-1-(p-ヒドロキシフェニル)-2-メチルアミノ-1-プロパノールの生成

ロドコッカス エリスロボリス MAK-34 株をサッカロース 1%、コーンスチーリカ-0.5%、リン酸一カリウム 0.1%、リン酸二カリウム 0.3%、1-アミノ-2-プロパノール 0.1%を含む培地 5 ml で 30°C、48 時間振盪培養した。遠心分離もしくはろ過によって菌体を得た。これに適当量の水、1M リン酸緩衝液 (pH 7.0) 0.2 ml、グルコース 10 mg、ラセミ体の 1-(p-ヒドロキシフェニル)-2-メチルアミノ-1-プロパノン塩酸塩 1 mg を加え混合し、その 1 ml を 30°C、48 時間振盪反応した。反応液を遠心分離もしくはろ過し、上清を HPLC (μ Bondapakphenyl ウォーターズ社製、径 4 mm、長さ 300 mm、溶離液 [0: 0.5 M リン酸ナトリウム緩衝液 (アセトニトリル 7% 含有)、pH 6.5、流速 0.8 ml/分、検出波長 UV 220 nm] で分析した。その結果、スレオ-1-(p-ヒドロキシフェニル)-2-メチルアミノ-1-プロパノール塩酸塩が 0.6 mg/ml 生成していることを確認した。生成物の光学純度を決定するため、サンプルを HPLC (住化分析センター 製カラムスミキラル OA-4900、溶離液ヘキサン:ジクロロエタン:メタノ

表7

| 実施例 | 菌種 | IFO | 培養条件 | 生成量 (mg/mL) | 生成物 の立体 配置 | 光学純 度 (%) |
|--------|---|-------|------|----------------|------------------|-----------------|
| 実施例 51 | Helicostylum nigricans | 8091 | ① | 0.06 | 1S 2S | 90 |
| 実施例 52 | Amycolatopsis orientalis lurida | 14500 | ① | 0.01 | 1R 2R | 100 |
| 実施例 53 | Amycolatopsis orientalis orientalis | 12362 | ① | 0.02 | 1R 2R | 100 |
| 実施例 54 | Amycolatopsis orientalis orientalis | 12806 | ① | 0.01 | 1R 2R | 100 |

(実施例 55) (1S, 2S)-2-エチルアミノ-1-フェニル-1-プロ
5 パノールの生成

ロドコッカス エリスロボリス MAK-34 株をサッカロース 1%、コーンスチーブ
リカ-0.5%、リン酸一カリウム 0.1%、リン酸二カリウム 0.3%、1-
アミノ-2-プロパノール 0.1% を含む培地 5 mL で 30°C、48 時間振盪培
養した。遠心分離もしくはろ過によって菌体を得た。これに適量の水、1M リ
10 ネ酸緩衝液 (pH 7.0) 0.2 mL、グルコース 10 mg、ラセミ体の 2-エ
チルアミノ-1-フェニル-1-プロパノン塩酸塩 1 mg を加え混合し、その 1
mL を 30°C、48 時間振盪反応した。反応液を遠心分離もしくはろ過し、上清
mL を HPLC [μ Bondaspherephenyl] ウォーターズ社製、径 4 mm、長さ 150 m
m、溶離液 0.05 M リン酸ナトリウム緩衝液 (アセトニトリル 7% 含有)、pH
15 6.5、流速 0.8 mL/min、検出波長 UV 220 nm)] で分析した。その結果、
スレオ-2-エチルアミノ-1-フェニル-1-プロパノール塩酸塩 0.47 mg
/mL の生成を確認した。生成物の光学純度を決定するため、サンプルを HPL
C (ダイセル社製カラム OD、径 4.6 mm、長さ 250 mm、溶離液ヘキサン：

6. 5、流速 0. 8 ml / 分、検出波長 UV 220 nm) で分析した。その結果、
 スレオ-1- (m-ヒドロキシフェニル) - 2-アミノ-1-プロパノールの生成
 を確認した。生成物の光学純度を決定するため、サンプルを HPLC (Crownpak
 CR+、ダイセル製、過塩素酸、pH 2. 0、1. 0 ml / 分、UV 254 nm) で
 5 分析した。その結果、表 9 に示す立体配置の光学活性な 1- (m-ヒドロキシフェニル) - 2-アミノ-1-プロパノールが得られたことが判明した。

表 9

| 実施例 | 菌種 | IFO | 培養条件 | 生成量 (mg/mL) | 生成物の 立体配置 | 光学純度 (%) |
|--------|-------------------------------|-------|------|----------------|--------------|-------------|
| 実施例 59 | <i>Helicostylum nigricans</i> | 8091 | ① | 0.01 | 1S 2S | 100 |
| 実施例 60 | <i>Amycolatopsis alba</i> | 15602 | ① | 0.01 | 1R 2R | 78 |
| 実施例 61 | <i>Rhodotorula aurantiaca</i> | 0951 | ② | 0.01 | 1R 2R | 100 |

(実施例 62) (1R, 2R) - 1- (p-ヒドロキシフェニル) - 2-アミノ-1-プロパノールの生成

10 アミコラトブシス アルバ (*Amycolatopsis alba*) IF0-15602 を培養条件①で培養し、遠心分離またはろ過によって菌体を得た。これに適当量の水、1 M リン酸緩衝液 (pH 7. 0) 0. 2 ml、グルコース 10 mg、ラセミ体の 1- (p-ヒドロキシフェニル) - 2-アミノ-1-プロパノン塩酸塩 1 mg を加え混合し、
 15 その 1 ml を 30 °C、48 時間振盪反応した。これを遠心分離またはろ過し、上清を HPLC (μ Bondapakphenyl ウォーターズ社製、径 4 mm、長さ 300 mm、溶離液 0. 05 M リン酸ナトリウム緩衝液 (アセトニトリル 7 % 含有)、pH 6. 5、流速 0. 8 ml / 分、検出波長 UV 220 nm) で分析した。その結果、スレオ-1- (p-ヒドロキシフェニル) - 2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩
 20 0. 03 mg / ml の生成を確認した。生成物の光学純度を決定するため、サンプルを HPLC (Crownpak CR+、ダイセル製、過塩素酸、pH 2. 0、1. 0 m

培地1（表10）に、1-アミノ-2-ヒドロキシプロパンを5g/Lになるよう5に加え試験管に5mL入れ、シリコン栓をしてオートクレーブで121°C、30分間、滅菌した。この培地および誘導剤無添加の培地に、それぞれ表11に記載の微生物を植菌し30°C、48時間、300rpmで振とう培養を行った。培養液0.5mLを10000G、20分間遠心分離し、上清を除くことによって得られた菌体に水を加え懸濁し均一の懸濁液とした。これに水、緩衝液、d1-2-メチルアミノ-1-フェニル-1-プロパノン塩酸塩10mgを加え、1mLとし試験管に入れ、30°C、12時間、150rpmで振とうし反応を行った。反応終了後、遠心分離して菌体を除き、上清をHPLCに付してブソイドエフェドリン生成量を測定した。

10 (HPLC条件： μ Bondapakphenyl ウォーターズ社製、径4mm、長さ300mm、溶離液0.05Mリン酸ナトリウム緩衝液（アセトニトリル7%含有）、pH6.5、流速0.8mL/分、検出波長UV220nm）

その結果、表11に示すように誘導剤を添加し培養した場合のブソイドエフェドリン生成量は、無添加の培養に比較し著しい増大を示した。

表10

15

| 培地1の組成 | 培地2の組成 | 培地3の組成 | 培地4の組成 |
|--|--|---|--|
| サッカロース 1% コーンスチーブリカ- 0.5% リン酸1カリウム 0.1% リン酸2カリウム 0.3% p-アミノ安息香酸 0.01% pH7.0 | グルコース 0.1% トリプトン 0.5% 酵母エキス 0.5% リン酸2カリウム 0.1% pH7.0 | グルコース 1% バクトベプトン 0.5% 酵母エキス 0.3% pH7 | 可溶性でんぶん 1% グルコース 0.5% NZアミンタイプA 0.3% トリプトン 0.5% 酵母エキス 0.2% リン酸2カリウム 0.1% 硫酸マグネシウム7水和物 0.05% |

20

5 -2-メチルアミノ-1-フェニル-1-プロパノン塩酸塩 10 mg、グルコース 20 mg を加え、30 °C で 16 時間振盪し反応を行った。反応終了後、反応液を遠心分離して菌体を除き、上清を HPLC に付して、光学活性なプソイドエフェドリンを得た (μBondaspherephenyl Waters 社製、径 4 mm、長さ 150 mm、溶離液 7% アセトニトリル-0.05 M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.5)、流速 0.8 ml/分、検出波長 220 nm)。その生成量は表 1-2 に示したように誘導剤無添加の場合に比較し著しく高い値を示した。

表 1-2

| 化合物名 | 生成量 (mg) |
|--------------------|----------|
| 1-アセチルアミノ-2-プロパノール | 3.00 |
| 1-メチルアミノ-2-プロパノール | 2.83 |
| 1-アミノ-2-オキソプロパン | 1.97 |
| 2-アミノ-3-ヒドロキシブタン | 0.05 |
| 1-アミノ-2-ヒドロキシブタン | 0.65 |
| 無添加 | 0.02 |

10 (比較例 1)

ミクロバクテリウム アルボレッセンス (*Microbacterium arborescens*) IFO 3750 に代えてブレタノマイセス アノマルス (*Brettanomyces anomalus*) IFO 0642 を使用した以外は、実施例 1 と同様にしてプソイドエフェドリン生成反応を試みた。しかし、還元生成物は得られなかった。

15 (比較例 2)

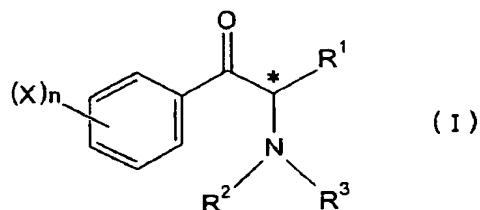
ミクロバクテリウム アルボレッセンス (*Microbacterium arborescens*) IFO 3750 に代えてキャンディダ ギリエルモンディ (*Candida guilliermondii*) IFO 0566 を使用した以外は、実施例 1 と同様にしてプソイドエフェドリン生成反応を試みた。しかし、還元生成物は得られなかった。

20 (比較例 3)

ミクロバクテリウム アルボレッセンス (*Microbacterium arborescens*) IFO

請求の範囲

1. 一般式(I)



(式中、Xは同一または異なっていてもよく、ハロゲン原子、低級アルキル基、保護基で保護されていてもよいヒドロキシル基、ニトロ基およびスルホニル基からなる群より選ばれる少なくとも一種を示し、nは0～3の整数を示し、R¹は低級アルキル基を示し、R²、R³は同一または異なっていてもよく、水素原子および低級アルキル基からなる群より選ばれる少なくとも一種を示し、*は不斉炭素を示す)

10 で表される α -アミノケトン化合物またはその塩のエナンチオマー混合物に対して、

モルガネラ(Morganella)属、ミクロバクテリウム(Microbacterium)属、スヒンゴバクテリウム(Sphingobacterium)属、ノカルディオイデス(Nocardoides)属、ムコー(Mucor)属、アブシジア(Absidia)属、アスペルジラス(Aspergillus)属、ベニシリウム(Penicillium)属、グリフォーラ(Grifola)属、ユーロチウム(Eurotium)属、ガノデルマ(Ganoderma)属、ハイポクレア(Hypocreales)属、ヘリコスチルム(Helicostylum)属、バーチシリウム(Verticillium)属、フサリウム(Fusarium)属、トリチラチウム(Tritirachium)属、モルチエレラ(Mortierella)属、アルミラリエラ(Armillariella)属、シリンドロカルボン(Cylindrocarpon)属、クレブシエラ(Klebsiella)属、アウレオバクテリウム(Aureobacterium)属、キサントモナス(Xanthomonas)属、シュードモナス(Pseudomonas)属、マイコバクテリウム

(*Penicillium oxalicum*)、グリフォーラ フロンドーサ(*Grifola frondosa*)、ユーロチウム レベンズ(*Eurotium repens*)、ガノデルマ ルシダム(*Ganoderma lucidum*)、ハイポクレア ゼラチノーザ(*Hypocreagelatinosa*)、ヘリコスチルム ニグリカンズ(*Helicostylum nigricans*)、バーチシリウム ファンジコーラ バー。ファンジコーラ(*Verticillium fungicola* var. *fungicola*)、フサリウム ロゼウム(*Fusarium roseum*)、トリチラチウム オリーゼ(*Tritirachium oryzae*)、モルチエレラ イサベリナ(*Mortierella isabellina*)、アルミラリエラ メレア(*Armillariella mellea*)、シリンドロカルボン スクレロチゲナム(*Cylindrocarpon sclerotigenum*)、クレブシエラ ニューモニエ(*Klebsiella pneumoniae*)、アウレオバクテリウム エステラロマチカム(*Aureobacterium esteraromaticum*)、キサントモナス(*Xanthomonas* sp.)、シードモナス プチダ(*Pseudomonas putida*)、マイコバクテリウム スメグマチス(*Mycobacterium smegmatis*)、マイコバクテリウム ジエンホフェリ(*Mycobacterium diernhoferi*)、マイコバクテリウム バカエ(*Mycobacterium vaccae*)、マイコバクテリウム フレイ(*Mycobacterium phlei*)、マイコバクテリウム フォルツィタム(*Mycobacterium fortuitum*)、マイコバクテリウム クロロフェノリカム(*Mycobacterium chlorophenolicum*)、スプロボロマイセス サルモニカラ(*Sporobolomyces salmonicolor*)、スプロボロマイセス コラリフォルミス(*Sporobolomyces coralliformis*)、スボリディオボルス ジョンソニイ(*Sporidiobolus johnsonii*)、アミコラトブシス アルバ(*Amycolatopsis alba*)、アミコラトブシス アズレア(*Amycolatopsis azurea*)、アミコラトブシス コロラデンシス(*Amycolatopsis coloradensis*)、アミコラトブシス オリエンタリスルリダ(*Amycolatopsis orientalis lurida*)、アミコラトブシス オリエンタリスオリエンタリス(*Amycolatopsis orientalis orientalis*)、コブリヌス リゾフォラス(*Coprinus rhizophorus*)、セラチア マルセセンス(*Serratia marcescens*)、ロドコッカス エリスロポリス (*Rhodococcus erythropolis*)、ロドコッカス ロ

ルジラス オリーゼ(*Aspergillus oryzae*)、アスペルジラス キヤンディダス(*Aspergillus candidus*)、アスペルジラス オリーゼ バー. オリーゼ(*Aspergillus oryzae* var. *oryzae*)、アスペルジラス フォエチダス バー. アシダス(*Aspergillus foetidus* var. *acidus*)、ベニシリウム オキサリカム(*Penicillium oxalicum*)、グリフォーラ フロンドーサ(*Grifola frondosa*)、ユーロチウム レベンズ(*Eurotium repens*)、ガノデルマ ルシダム(*Ganoderma lucidum*)、ハイポクレア ゼラチノーザ(*Hypocrea gelatinosa*)、ヘリコスチルムニグリカンズ(*Helicostylum nigricans*)、バーチシリウム ファンジコーラ バー. ファンジコーラ(*Verticillium fungicola* var. *fungicola*)、フサリウム ロゼウム(*Fusarium roseum*)、トリチラチウム オリーゼ(*Tritirachium oryzae*)、モルチエレラ イサベリナ(*Mortierella isabellina*)、アルミラリエラ メレア(*Armillariella mellea*)、シリンドロカルポン スクレロチゲナム(*Cylindrocarpon sclerotigenum*)、クレブシエラ ニューモニエ(*Klebsiella pneumoniae*)、アウレオバクテリウム エステラロマチカム(*Aureobacterium esteraromaticum*)、キサントモナス(*Xanthomonas* sp.)、シュードモナス プチダ(*Pseudomonas putida*)、マイコバクテリウム スメグマチス(*Mycobacterium smegmatis*)、マイコバクテリウム ジエンホフェリ(*Mycobacterium diernhoferi*)、マイコバクテリウム バカエ(*Mycobacterium vaccae*)、マイコバクテリウム フレイ(*Mycobacterium phlei*)、マイコバクテリウム フォルツィタム(*Mycobacterium fortuitum*)、マイコバクテリウム クロロフェノリカム(*Mycobacterium chlorophenolicum*)、スプロボロマイセス サルモニカラ(*Sporobolomyces salmonicolor*)、スプロボロマイセス コラリフォルミス(*Sporobolomyces coralliformis*)、スボリディオボルス ジョンソニイ(*Sporidiobolus johnsonii*)、ロドコッカス エリスロポリス(*Rhodococcus erythropolis*)、ロドコッカス ロドクロス(*Rhodococcus rhodochrous*)に属する微生物群から選ばれる少なくとも一つの微生物であることを特徴とする、請求項

く、それぞれ水素原子、低級アルキル基、またはアシル基を示し、YはC=O、
またはCH-OHを示す)

で表わされる活性誘導剤を添加した培地中で培養することを特徴とする、請求項
1～6のいずれか1項に記載の光学活性β-アミノアルコールの製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01628

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C12P 13/00 // (C12P 13/00, C12R 1:01), (C12P 13/00, C12R 1:22), (C12P 13/00, C12R 1:32), (C12P 13/00, C12R 1:40), (C12P 13/00, C12R 1:43), (C12P 13/00, C12R 1:64), (C12P 13/00, C12R 1:645), (C12P 13/00, C12R 1:65), (C12P 13/00, C12R 1:66), (C12P 13/00, C12R 1:77), (C12P 13/00, C12R 1:785), (C12P 13/00, C12R 1:80)
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C12P 13/00-13/24

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
MEDLINE (STN), WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), JICST FILE (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | BESSE, P. et al., "Enantioselective Synthesis of Both Enantiomers of Cathinone via the Microbiological Reduction of 2-Azido-1-phenyl-1-propanone", J. Org. Chem. (1994), Vol.59, No.26, pages 8288 to 8291 | 1-6 |
| Y | | 7 |
| X | EP, 779366, A1 (Kaneka Corporation), 18 June, 1997 (18.06.97), | 1 |
| Y | & JP, 9-285, A & WO, 97/00327, A1 | 7 |
| A | & US, 5726047, A | 2-6 |
| Y | CHO, B.T. et al., "Enantioselective Synthesis of Optically Active β -Aminoalcohols via Asymmetric Reduction", Tetrahedron Assym. (1992), Vol.3, No.3, pages 341 to 342 | 7 |
| A | | 1-6 |
| Y | OGUNI, T. et al., "Asymmetric Amplifying Phenomena in Enantioselective Addition of Diethylzinc to Benzaldehyde", J. Am. Chem. Soc. (1988), Vol.110, pages 7877 to 7878 | 7 |
| A | | 1-6 |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
31 May, 2001 (31.05.01)

Date of mailing of the international search report
12 June, 2001 (12.06.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/01628

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C12P 13/00 // (C12P 13/00, C12R 1:01) (C12P 13/00, C12R 1:22) (C12P 13/00, C12R 1:32) (C12P 13/00, C12R 1:40) (C12P 13/00, C12R 1:43) (C12P 13/00, C12R 1:64) (C12P 13/00, C12R 1:645) (C12P 13/00, C12R 1:65) — (C12P 13/00, C12R 1:66) (C12P 13/00, C12R 1:77) (C12P 13/00, C12R 1:785) (C12P 13/00, C12R 1:80)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C12P 13/00-13/24

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE(STN), WPI(DIALOG), BIOSIS(DIALOG), JICSTファイル(JOIS)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X Y | BESSE, P. et al. "Enantioselective Synthesis of Both Enantiomers of Cathinone via the Microbiological Reduction of 2-Azido-1-phenyl-1-propanone.", J. Org. Chem. (1994) Vol. 59, No. 26, p. 8288-8291 | 1-6 7 |
| X Y A | EP, 779366, A1 (KANEKA CORP.) 18. 6月. 1997 (18. 06. 97) & JP, 9-285, A & WO, 97/00327, A1 & US, 5726047, A | 1 7 2-6 |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

| | |
|---|--|
| 国際調査を完了した日 31. 05. 01 | 国際調査報告の発送日 12.06.01 |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 本間 夏子 4 N 2937 電話番号 03-3581-1101 内線 3488 |